

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : 2.109.619  
(A utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national 71.22082  
(A utiliser pour les paiements d'annuités  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'IN.P.I.)

# ①5 BREVET D'INVENTION

PREMIÈRE ET UNIQUE  
PUBLICATION

②2 Date de dépôt ..... 17 juin 1971, à 16 h 39 mn.  
Date de la décision de délivrance..... 2 mai 1972.  
Publication de la délivrance..... B.O.P.I. — «Listes» n. 21 du 26-5-1972.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.) C 07 d 101/00.

⑦1 Déposant : Société dite : RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR R.T., résidant en  
Hongrie.

⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire : Alain Casalonga, 8, avenue Percier, Paris (8).

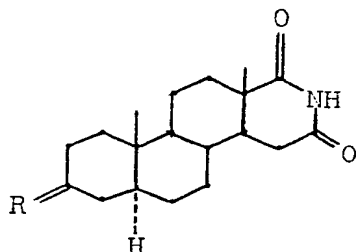
⑤4 Nouveaux dérivés D-homo-imide ayant un squelette stérane et procédé pour leur préparatior

⑦2 Invention de :

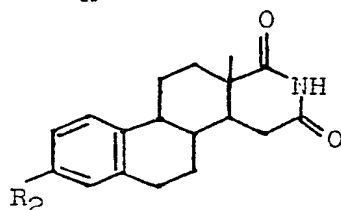
③3 ③2 ③1 Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée en Hongrie le 18 juin 1970,  
n. RI-392 au nom de la demanderesse.*

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés D-homo-imide ayant un squelette stérane ainsi qu'un procédé pour les préparer.

Les nouveaux composés selon la présente invention  
5 correspondent aux formules générales I et Ia



I



Ia

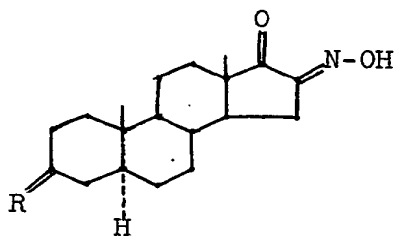
dans lesquelles R est un groupe oxo ou un groupe oxo protégé, de  
20 préférence un dérivé céta! de celui-ci, où R représente un atome  
d'hydrogène et un groupe hydroxy ou un groupe hydroxy protégé,  
par exemple un groupe ester ou éther, R<sub>2</sub> représente un groupe al-  
coxy inférieur.

Les nouveaux composés de formule générale I et Ia  
25 peuvent être utilisés comme substances de départ utiles pour la  
synthèse d'agents bactéricides et bactériostatiques précieux en  
pharmacie, par exemple de 3 $\beta$ -hydroxy-17-aza-20-oxo-21-chloro-5 $\alpha$ -  
prégnane ou de 3,21-dihydroxy-17-aza-20-oxo-5 $\alpha$ -prégnane-21-acé-  
tate, aussi bien que pour la préparation d'agents diminuant le taux  
30 de cholestérol, par exemple du 21-(N-méthylpipérazino)-20-oxo-17-  
aza-prégna-1,3,5(10)-trièn-3-méthyléther.

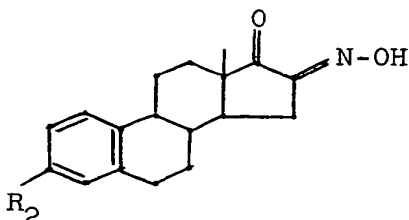
Dans la littérature on n'a décrit qu'un petit nom-  
bre de stéroïdes ayant un cycle D de structure homo-imide. L'imide  
3 $\beta$ -acétoxy-16,17-seco-androst-5-én-16,17-dicarboxylique est prépa-  
35 ré par Regan et al. [*J. Am. Chem. Soc.* 78, 639 (1956)] par réac-  
tion du 16,17-dioxo-3 $\beta$ -acétoxy-androst-5-én-16-oxime avec le chlo-  
rure de thionyle. Le dérivé 3-hydroxy du composé ci-dessus a été  
préparé par Hassner et Pomeranz [*J. Org. Chem.* 27, 1970 (1962)]  
par réaction de l'ester méthylique de l'acide 3 $\beta$ -acétoxy-15,17-  
40 seco-D-norandrost-5-én-15-carbamoyl-17-carboxylique avec le bisul-

fate de potassium ou le borohydrure de sodium à 130-150°C en présence d'un solvant. L'imide 3 $\beta$ -hydroxy-16,17-seco-5 $\alpha$ -androstane-16,17-dicarboxylique, c'est-à-dire le dérivé du composé ci-dessus ayant un cycle B saturé, a été préparé par R.D.H. Heard et al. par ébullition du 16,17-dioxo-3 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androstane-16-oxime dans un mélange de solvants anhydride acétique et pyridine [*J. Org. Chem.* 24 172 (1959)]. La synthèse de l'imide 16,17-seco-5 $\alpha$ -androstane-16,17-dicarboxylique est décrite par Jones et al. [*J. Chem. Soc.* 1957 (1969)].

Selon la présente invention, les dérivés imide 16,17-seco-16,17-dicarboxylique des formules générales I et Ia sont préparés comme suit : on dissout dans l'acide acétique glacial à une température inférieure à son point d'ébullition un dérivé oxime de formule générale II ou IIa



II



IIa

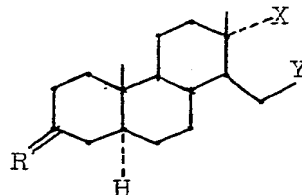
dans lesquelles R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus et on ajoute à la solution homogène un acide minéral, de préférence l'acide sulfurique. On maintient le mélange réactionnel pendant quelques heures à la température de 20 à 100°C, selon la stabilité thermique du dérivé oxime correspondant qui se forme dans la réaction, on refroidit ensuite la solution contenant le produit à température ambiante et on l'ajoute goutte à goutte dans de l'eau. On filtre la substance séparée, on la lave, on la sèche et on la fait cristalliser si nécessaire.

Les substances de départ de formule générale II et IIa peuvent être préparées selon le brevet américain n° 3.135 772 et le brevet allemand n° 875 650.

Selon un autre procédé, les composés de la présen-

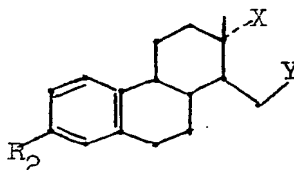
te invention peuvent être préparés à partir des dérivés D-seco-5 $\alpha$ -androstane ou -oestrane correspondants de formules générales III et IIIa

5



III

10



IIIa

15 dans lesquelles R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus et X et Y représentent un groupe carbamoyle ou carbalcoxy, mais X et Y peuvent ne pas représenter des groupes identiques. Ces substances de départ peuvent être préparées selon des procédés connus en soi [J. Chem. Soc. 1857 (1969), J. Med. Chem. 12, 192  
20 (1969), brevet américain n° 3 317 557].

On dissout un composé de formule générale III ou IIIa dans un solvant polaire, de préférence dans un alcool et on le soumet à une réaction de cyclisation dans un milieu alcalin en présence d'un alcoolate ou d'un hydroxyde de métal alcalin ou  
25 alcalino-terreux. On évapore le solvant, on triture le résidu avec de l'eau et on règle le pH de la suspension à 7 sous refroidissement et agitation vigoureuse. On filtre le produit séparé, on le sèche et on le fait cristalliser si nécessaire. Selon les procédés de la présente invention les composés de formules générales  
30 I et Ia peuvent être préparés facilement et avec de très bons rendements.

Le procédé selon la présente invention est illustré par les exemples non limitatifs ci-après.

#### EXEMPLE 1

35 3-méthyléther de l'imide 16,17-seco-oestra-1,3,5(10)-trièn-16,17-dicarboxylique.

On dissout 51 g de 16,17-dioxo-oestra-1,3,5(10)-trièn-16-oxim-3-méthyléther dans 1460 ml d'acide acétique glacial et on ajoute en continu à la solution à 60°C un mélange de 97 ml  
40 d'acide sulfurique concentré et de 245 ml d'eau. On maintient le

mélange à 85-95°C pendant une heure sous atmosphère d'azote, on refroidit ensuite le mélange à température ambiante et on l'ajoute goutte à goutte à environ 15 litres d'eau glacée sous agitation vigoureuse. On agite la suspension obtenue pendant 30 minutes, on  
5 la filtre ensuite, on lave le précipité avec de l'eau pour éliminer l'acide et on le sèche sous vide à une température n'excédant pas 60°C. On obtient 45 g (88%) de 3-méthyléther de l'imide 16,17-seco-oestra-1,3,5(10)-trièn-16,17-dicarboxylique fondant à 218-221°C (cristallisé dans le méthanol).

10

## Analyse élémentaire :

Calculé %	C 72,82	H 7,40	N 4,47
Trouvé %	C 72,70	H 7,35	N 4,60

EXEMPLE 2

15 Imide 3β-acétoxy-16,17-seco-5α-androstane-16,17-dicarboxylique et imide 3β-hydroxy-16,17-seco-5β-androstane-16,17-dicarboxylique.

On dissout 200 g de 16,17-dioxo-3β-hydroxy-5α-androstane-16-oxime dans 5800 ml d'acide acétique glacial à 80°C sous atmosphère d'azote, on ajoute ensuite en continu à la solution homogène un mélange de 384 ml d'acide sulfurique et 960 ml  
20 d'eau. On maintient le mélange pendant 1 heure à 80-90°C, on le refroidit ensuite à température ambiante et on l'ajoute goutte à goutte dans 40 litres d'eau glacée. On agite pendant 30 minutes la suspension obtenue, on la filtre ensuite, on lave le précipité avec de l'eau pour éliminer l'acide et on le sèche sous vide à  
25 une température n'excédant pas 60°C. On obtient 177 g d'un mélange d'imides 3β-acétoxy- et 3β-hydroxy-16,17-seco-5α-androstane-16,17-dicarboxyliques fondant à 180-190°C (décomposition). On peut acétyler ou hydrolyser ce mélange d'une manière connue en soi.

30 Imide 3β-acétoxy-16,17-seco-5α-androstane-16,17-dicarboxylique.

On dissout 177 g d'un mélange d'imides 3β-acétoxy- et 3β-hydroxy-16,17-seco-5α-androstane-16,17-dicarboxyliques dans 1770 ml de pyridine et on ajoute 708 ml d'anhydride acétique à la solution. On laisse le mélange au repos pendant 16 heures à température ambiante sous atmosphère d'azote, on l'ajoute ensuite  
35 goutte à goutte dans environ 30 litres d'eau glacée sous agitation vigoureuse. On filtre l'imide 3β-acétoxy-16,17-seco-5α-androstane-16,17-dicarboxylique séparé, on le lave jusqu'à neutralité et on le sèche sous vide à 50°C. On fait recristalliser le produit dans le méthanol. On obtient 290 g (84%) d'une substance contenant une  
40 mole de méthanol cristallisé fondant à 213-214°C.

## Analyse élémentaire :

Calculé	%	C 67,14	H 8,97	N 3,56
Trouvé	%	C 67,17	H 8,96	N 3,72

Imide 3 $\beta$ -hydroxy-16,17-seco-5 $\alpha$ -androstande-16,17-dicarboxylique.

- 5 On dissout 150 g d'un mélange d'imides 3 $\beta$ -acétoxy-  
et 3 $\beta$ -hydroxy-16,17-seco-5 $\alpha$ -androstande-16,17-dicarboxyliques dans  
un mélange de 3180 ml de méthanol et 360 ml de méthoxyde de sodium  
méthanolique à 15%. On laisse au repos le mélange pendant 4 heures  
à température ambiante, on le neutralise ensuite à pH 7 avec de  
10 l'acide chlorhydrique alcoolique. On évapore sous vide le solvant,  
on triture le résidu avec de l'eau, on sépare le précipité par fil-  
tration, on le lave avec de l'eau et on le sèche sous vide à une  
température n'excédant pas 60°C. On obtient 130 g (90%) d'imide  
3 $\beta$ -hydroxy-16,17-seco-5 $\alpha$ -androstande-16,17-dicarboxylique fondant  
15 à 226-227°C.

## Analyse élémentaire :

Calculé	%	C 71,48	H 9,08	N 4,38
Trouvé	%	C 71,28	H 9,18	N 4,50

EXEMPLE 3

- 20 Imide 3-oxo-16,17-seco-5 $\alpha$ -androstande-16,17-dicarboxylique.

- On dissout 22,6 g de 16,17-dioxo-3-éthylènedioxy-  
5 $\alpha$ -androstande-16-oxime dans 580 ml d'acide acétique glacial à  
80°C, on ajoute ensuite en continu à la solution sous atmosphère  
d'azote un mélange de 38,4 ml d'acide sulfurique et de 100 ml d'eau.  
25 On maintient le mélange à 80-90°C pendant une heure, on le refroidit  
ensuite à température ambiante et on l'ajoute goutte à goutte  
dans 4 litres d'eau glacée. On filtre le précipité séparé après  
30 minutes d'agitation, on le lave avec de l'eau et on le sèche  
sous vide. On obtient 17 g (86%) d'imide 3-oxo-16,17-seco-5 $\alpha$ -an-  
drostande-16,17-dicarboxylique fondant à 240-242°C

## Analyse élémentaire :

Calculé	%	C 71,89	H 8,57	N 4,41
Trouvé	%	C 71,81	H 8,62	N 4,61

EXEMPLE 4

- 35 Imide 3-éthylènedioxy-16,17-seco-5 $\alpha$ -androstande-16,17-dicarboxylique

On dissout 8,9 g d'ester méthylique de l'acide  
3-éthylènedioxy-15,17-seco-5 $\alpha$ -D-norandrostande-15-carbamoyl-17-car-  
boxylique dans 100 ml de méthanol et l'on ajoute à la solution  
10 ml de méthoxyde de sodium méthanolique à 16%. Après quelques

minutes on neutralise le mélange à pH 7 avec de l'acide acétique. On évapore le solvant, on triture le résidu avec de l'eau, on filtre l'imide 3-éthylènedioxy-16,17-seco-5 $\alpha$ -androstane-16,17-dicarboxylique séparé, on le lave soigneusement avec de l'eau et on le sèche. Rendement : 7,9 g (97%), point de fusion : 242-244°C (recristallisé dans le méthanol).

## Analyse élémentaire :

Calculé	%	C	69,77	H	8,65	N	3,88
Trouvé	%	C	69,70	H	8,75	N	3,98

10

EXEMPLE 5

Imide 3 $\beta$ -tétrahydropyranyloxy-16,17-seco-5 $\alpha$ -androstane-16,17-dicarboxylique.

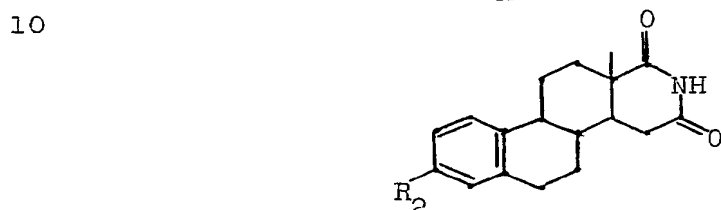
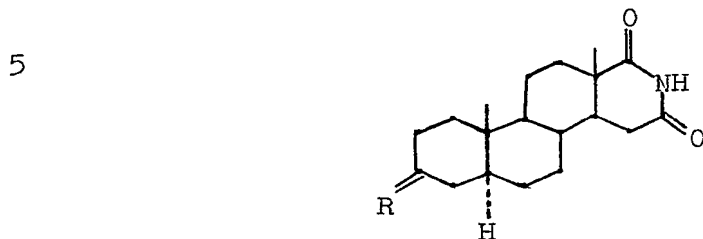
On dissout 12,4 g d'ester méthylique de l'acide 3 $\beta$ -tétrahydropyranyloxy-15,17-seco-5 $\alpha$ -D-norandrostane-15-carbamoyl-17-carboxylique dans 250 ml de méthanol et on ajoute 10 ml d'une solution méthanolique à 16% de méthoxyde de sodium. Après environ 3 minutes, on neutralise le mélange à pH 7,0 avec de l'acide acétique. On évapore le solvant, on triture le résidu avec de l'eau, on le filtre, on le lave et on le sèche sous vide à une température ne dépassant pas 60°C jusqu'à poids constant. On obtient 10,5g (95%) d'imide 3 $\beta$ -tétrahydropyranyloxy-16,17-seco-5 $\alpha$ -androstane-16,17-dicarboxylique fondant à 225-226°C (recristallisé dans l'acétate d'éthyle).

## Analyse élémentaire :

25	Calculé	%	C	71,43	H	9,24	N	3,47
	Trouvé	%	C	71,23	H	9,30	N	3,67

REVENDICATIONS

1. Dérivés D-homo-imide ayant une squelette sté-  
rane de formules générales I et Ia



15 dans lesquelles R est un groupe oxo ou un groupe oxo protégé de  
préférence un dérivé céta! de celui-ci, où R représente un atome  
d'hydrogène et un groupe hydroxy ou un groupe hydroxy protégé, par  
exemple un groupe ester ou éther et R<sub>2</sub> représente un groupe alco-  
xy inférieur.

20 2. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés  
par le fait que quand R représente un groupe hydroxy protégé il  
est un groupe ester ou éther.

25 3. 3-méthyléther de l'imide 16,17-seco-oestra-  
1,3,5(10)-trién-16,17-dicarboxylique.

4. Imide 3-oxo-16,17-seco-5 $\alpha$ -androstane-16,17-  
dicarboxylique.

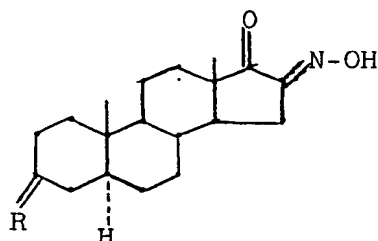
5. Imide 3-éthylènedioxy-16,17-seco-5 $\alpha$ -androstane-  
16,17-dicarboxylique.

30 6. Imide 3-tétrahydropyranyloxy-16,17-seco-5 $\alpha$ -  
androstane-16,17-dicarboxylique.

35 7. Procédé de préparation des dérivés selon la  
revendication 1, caractérisé par le fait que l'on soumet à une  
réaction de réarrangement couplé avec une réaction d'agrandisse-  
ment du cycle en présence d'un acide un composé de formule géné-  
rale II ou IIa

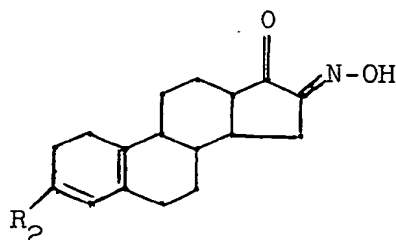


5



II

10



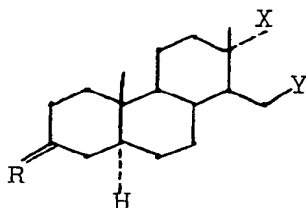
IIa

15

dans lesquelles R et R<sub>2</sub> ont la même signification que dans la revendication 1.

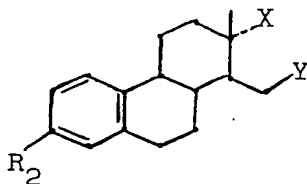
8. Procédé de préparation des dérivés selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'on soumet à une réaction de cyclisation un composé de formule générale III ou IIIa

20



III

25



IIIa

30

dans lesquelles R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus et X et Y représentent des groupes carbamoyle ou carbalcoxy avec la réserve que X et Y peuvent ne pas représenter des groupes identiques.

35

9. Procédé selon la revendication 7, caractérisé par le fait que la réaction d'agrandissement du cycle est effectuée dans l'acide acétique glacial à la température d'ébullition de l'acide acétique glacial ou à une température inférieure.

10. Procédé selon la revendication 7 caractérisé par le fait que la réaction d'agrandissement du cycle est ef-

fectuée en présence d'un acide minéral, de préférence d'acide sulfurique.

11. Procédé selon la revendication 8, caractérisé par le fait que la réaction de cyclisation est effectuée dans un solvant polaire, de préférence dans un alcool.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 8 ou 11, caractérisé par le fait que la réaction de cyclisation est effectuée en présence d'un hydroxyde ou d'un alcoxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux.

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 ou 9 et 10, caractérisé par le fait que l'on convertit le 16,17-dioxo-oestra-1,3,5(10)-trièn-16-oxim-3-méthyléther en imide 16,17-seco-oestra-1,3,5(10)-trién-16,17-dicarboxylique dans l'acide acétique glacial en présence d'un acide minéral.

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 ou 9 et 10, caractérisé par le fait que l'on convertit le 3 $\beta$ -hydroxy-16,17-dioxo-5 $\alpha$ -androstane-16-oxime en imide 3 $\beta$ -hydroxy-16,17-seco-5 $\alpha$ -androstane-16,17-dicarboxylique dans l'acide acétique glacial en présence d'un acide minéral.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 ou 9 et 10, caractérisé par le fait que l'on convertit le 3-éthylènedioxy-16,17-dioxo-5 $\alpha$ -androstane-16-oxime en imide 3-oxo-16,17-seco-5 $\alpha$ -androstane-16,17-dicarboxylique en présence d'un acide minéral, dans l'acide acétique glacial.

16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 8 ou 11 et 12, caractérisé par le fait que l'on convertit l'ester méthylique de l'acide 3-éthylènedioxy-15,17-seco-5 $\alpha$ -D-nor-androstane-15-carbamoyl-17-carboxylique en imide 3-éthylènedioxy-16,17-seco-5 $\alpha$ -androstane-16,17-dicarboxylique dans un milieu alcalin.

17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 8 ou 11 et 12, caractérisé par le fait que l'on convertit l'ester méthylique de l'acide 3 $\beta$ -tétrahydropyranyloxy-15,17-seco-5 $\alpha$ -D-nor-androstane-15-carbamoyl-17-carboxylique en imide 3 $\beta$ -tétrahydropyranyloxy-16,17-seco-5 $\alpha$ -androstane-16,17-dicarboxylique dans un milieu alcalin.